·综述与专论·

纳米颗粒重建骨质疏松微环境促进新骨形成

马斌祥[1]，邓强[1*]，张彦军[1]，彭冉东[1]，姚鹏程[2]，常斌[2]

1.730050 甘肃省兰州市，甘肃省中医院
2.730013 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学
*通信作者：邓强，主任医师/教授；E-mail：1031518835@qq.com

【摘要】　骨质疏松症（OP）是一种全身性骨病，以骨密度降低和骨微结构改变为特征，增加全身骨折的易感性。尽管对OP的治疗方案多种多样，但对患者长期治疗后安全性考虑，其疗效与患者依从性有很大的相关性。目前治疗OP的临床方法主要是针对破骨细胞和成骨细胞，而忽略了免疫细胞、细胞因子和无机成分在构建异常骨质疏松微环境中的作用。纳米技术改变了治疗多种疾病的概念，对药物和基因的传递产生了巨大的影响，目前对于OP的药物治疗存在相应的不良反应，因此，急需新的治疗方式，现使用纳米粒子来调节破骨细胞活性、分化、凋亡和对成骨细胞进行干预的治疗方式已经出现，纳米粒子通过负载抗吸收药物或包含破骨细胞基因调控分子来发挥其治疗作用。本文综述多种纳米粒子对成骨和破骨细胞相关基因表达，重建骨质疏松微环境，改善骨微结构，以期为骨质疏松的治疗提供新的治疗方式。

【关键词】　骨质疏松；纳米颗粒；成骨细胞；破骨细胞
【中图分类号】　R 681　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0825

Nanoparticles Reconstruct the Osteoporotic Microenvironment Promote New Bone Formation

MA Binxiang[1]，*DENG Qiang*[1*]，*ZHANG Yanjun*[1]，*PENG Randong*[1]，*YAO Pengcheng*[2]，*CHANG Bin*[2]
1.Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Lanzhou 730050，China
2.Gansu University of Traditional Chinese Medicine，Lanzhou 730013，China
**Correspondence：DENG Qiang，Chief physician/Professor；E-mail：1031518835@qq.com*

【Abstract】　Osteoporosis（OP）is a systemic skeletal disorder characterized by reduced bone density and altered bone microarchitecture，increasing susceptibility to fractures throughout the body. Although numerous treatment options for OP exist，their long-term safety heavily impacts their effectiveness and patient compliance. Clinical practices primarily focus on osteoclasts and osteoblasts，frequently neglecting the contribution of immune cells，cytokines，and inorganic elements in constructing the abnormal osteoporotic microenvironment. Nanotechnology has transformed disease treatment modalities，especially in drug and gene delivery. The adverse side effects of present pharmacological treatments for OP necessitate the development of innovative therapeutic strategies. Recent advancements have seen the use of nanoparticles to modulate osteoclast activity，differentiation，apoptosis，and intervene in osteoblast functions. These nanoparticles exert their therapeutic effects by carrying anti-resorptive drugs or encompassing genes that regulate osteoclasts. This article offers a comprehensive review of various nanoparticles and their effects on gene expression associated with osteoblastogenesis and osteoclast activity. It examines how these particles contribute to the reconstruction of the osteoporotic microenvironment and the enhancement of bone microstructure. Consequently，this research paves the way for new therapeutic avenues in the treatment of osteoporosis.

【Key words】　Osteoporosis；Nanoparticles；Osteoblasts；Osteoclasts

基金项目：甘肃省联合科研基金（23JRRA1534）；医疗卫生专项（2022-3-30）
引用本文：马斌祥，邓强，张彦军，等.纳米颗粒重建骨质疏松微环境促进新骨形成［J］.中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0825.［www.chinagp.net］
MA B X，DENG Q，ZHANG Y J，et al. Nanoparticles reconstruct the osteoporotic microenvironment promote new bone formation［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

骨质疏松症（osteoporosis，OP）被认为是常见的全身性骨骼疾病之一，随着人类寿命的延长，OP 及其后遗症的患病率大幅度增加，成为全球较大的医疗负担之一[1]。目前对于骨质疏松症的治疗主要有以下两个方面：（1）主要通过抑制破骨细胞分化抗骨再吸收药物保持骨量增加骨强度；（2）诱导骨形成的合成代谢剂，有效增加骨量。但目前的药物治疗存在一定的局限性、生物利用度问题及毒性有关[2]。双膦酸盐是临床上常用于治疗骨质疏松的抗再吸收药物，但存在胃肠道吸收不良的情况，因此需要大剂量服用，且会引发胃肠道疾病的出现[3]。另一种常用的抗再吸收药物地诺单抗［抗受体、核因子 kB 配体（RANKL）单克隆抗体的激活剂］，通过减少破骨细胞活化来减少骨吸收，作为肿瘤坏死因子，RANKL 也在 T 淋巴细胞上表达，因此其抑制作用可能会导致患者免疫力受到影响[4]。合成代谢药物甲状旁腺激素（PTH）通过结合特定的成骨细胞功能来刺激成骨细胞分化，同时激活相应信号通路，使骨吸收激活[5]。目前主要使用抗骨吸收药物方式单一，不能有效、安全地调节骨质疏松微环境，从而限制其疗效[6-7]。纳米技术的出现对多种疾病治疗观念产生了改变，对药物药理机制及基因的传递产生了巨大的影响，是一种新的治疗方式，现使用天然纳米颗粒来调节破骨细胞活性、分化、凋亡和对其进行干预，该治疗方式可能会减少长期服药带来的不良反应。因此，重建骨质疏松微环境和恢复骨量平衡的多模式治疗方案，更有助于制定合理、安全、有效的抗骨质疏松治疗新方式。

1 合成纳米粒子对骨质疏松微环境的影响

除抗骨吸收剂，生物活性纳米材料提供了一个有效的、潜在的骨质疏松症的治疗和刺激骨再生[8-9]，首先，作为有效的治疗传递的载体，纳米粒子表现出增强的细胞内传递和提高生物利用度的治疗[10-11]，此外，对于骨组织再生，纳米材料具有表面积大，表面粗糙的特点，有利于其与邻近的蛋白质、细胞和骨微环境中无机成分相结合[12]，例如，使用钙基材料［如磷酸钙、羟基磷灰石（HAP）或二膦酸盐］的矿物基疗法可以诱导成骨细胞分化，促进骨组织再生[13-14]。

通常纳米粒子可分为由聚合物、脂质或蛋白质组成的有机纳米粒子和由陶瓷或金属组成的无机纳米粒子[15]，通过与双膦酸盐和四环素等骨细胞外基质含有高度亲和力的分子相结合，以达到骨特异性积累，研究发现，酸性氨基酸寡肽或重复序列的天门冬氨酸，丝氨酸表现出促进骨吸收及骨形成的亲和力，表明对不同羟基磷灰石结晶相的特异性亲和力有关[16]。HAP 属无机纳米粒子其在矿物结构上与骨细胞外基质极具相似性，且具有良好的骨诱导性，受到极大的关注。将 HAP 纳米粒子植入到由糖皮质激素诱导的骨折骨质疏松大鼠体内 24 周后，相比未植入骨质疏松大鼠，发现其具有较好的骨形成[17]。此外，二氧化硅纳米颗粒能够诱导干细胞的成骨分化[18]，将 stober 方法改进后合成的介孔二氧化硅纳米颗粒，已用于靶向 Wnt/β-catenin 信号通路的小干扰 RNA（SiRNA）传递，其主要是通过加载抗 SOST siRNA，使 SOST 基因沉默。SOST 是一种骨形成抑蛋白，可诱导破骨细胞数量和活化状态的增强被称硬化蛋白[19]。将 50 μL 纳米颗粒分散体植入去势诱导的骨质疏松大鼠骨髓内 5 d 后发现成骨细胞标志物增加[20]。另一方面，利用四环素对骨 ECM 的高亲和力，聚乳酸-乙醇酸（PLGA）被用来开发辛伐他汀负载四环素纳米粒子，在卵巢切除术诱导的骨质疏松症大鼠体内每 2 d 静脉注射 0.5 mg/kg，持续 2 个月时发现治疗促进了骨密度的增加，骨微结构改善[21]。混合脂质-PLGA 纳米颗粒被筛选为寡核苷酸的载体，沉默 sfrp1 的表达，sfrp1 与抑制骨形态发生蛋白 2（BMP-2）的促骨作用有关。因此其抑制增强了生长因子成骨的作用。为评估纳米粒子骨诱导作用，将纳米粒子静脉注射到去势诱导的骨质疏松小鼠体内（1 次 / 月、3 mg/ 次），持续注射 3 个月后数据显示纳米粒子处理的小鼠骨微结构改善，骨密度增加[22]。

2 合成纳米粒子调控破骨细胞治疗骨质疏松

破骨细胞对骨微结构改善具有重要的调节作用，可通过纳米颗粒系统进行破骨细胞靶向或破骨细胞活性靶向递送纳米颗粒药物，进行调控破骨细胞行为防治 OP。靶向调控破骨细胞常采用金属纳米颗粒（GNP）进行靶向药物递送，已有研究证实抑制 RANKL 信号通路的表达，可对破骨细胞分化具有内在的抑制性[23]。HEO 等[24]将 β-环糊精-姜黄素复合物 GNP 在体外植入骨髓单核细胞内。研究发现有效抑制了破骨细胞在体外的分化，并在卵巢切除（OVX）诱导的骨质疏松小鼠模型胃内给药 50 或 500 μmol/L 负载的 CGNP，持续给药 9 周后发现破骨细胞活性减弱，骨密度得到增加，同时避免药物毒性引发的风险。LEE 等[25]制备阿仑膦酸复合的 GNPs，以增强纳米颗粒像骨骼的靶向递送，结果显示，阿仑膦酸钠和金属颗粒具有协同作用。在体外实验中发现 BMMs 与破骨细胞的分化受到抑制，OVX 诱导的骨质疏松小鼠小鼠口服 GNPs，发现复合 GNPs 较单味药物相比具有更好的骨吸收抑制作用。除金属纳米颗粒外，其它类型的纳米颗粒系统也被用于靶向破骨细胞。CHEN 等[26]将富勒肾上腺素纳米颗粒用于脂多糖（LPS）诱导的骨侵蚀小鼠模型和 OVX 诱导的 OP 大鼠模型，通过改变破骨细胞的足小体模式，使破骨细胞活性、BMMs 向破骨细胞分化均受到抑制，且成骨细胞

活性未受到影响，并未观察到毒性的产生，提示具有较好的抗骨质疏松效果。从近期的研究中不难发现，传统用于 OP 治疗的大多药物治疗分子已被纳入可变性子的纳米颗粒研究中，发现所选药物治疗效果得到明显提升，且未有研究提出毒性作用，这可能是纳米颗粒在靶组织中积累较少或与纳米颗粒治疗时间短有关。

3 细胞外囊泡（EV）在骨重建微环境中的作用

EV 是由不同细胞分泌的复杂磷脂结构，可以根据其在微囊泡、凋亡小体和外泌体中的大小进行分类。EV 由于其具有脂质双层结构、低免疫原性、良好的血浆稳定性以及在细胞和组织中的高渗透能力，作为天然纳米颗粒具有巨大的药物递送潜力[27]。EV 由多种细胞释放，如免疫细胞、间充质干细胞、血小板及肿瘤细胞等[28]。在细胞间通讯、稳态、免疫反应、程序性细胞死亡甚至肿瘤进展中发挥积极作用[29]。已知 EV 通过封装能够修饰细胞表面活性货物在细胞间通讯中充当介质，是骨重塑中必不可少的通讯机制[30]。EV 在骨重塑微环境中携带的特殊货物包括 microRNA 或 miRNA（如 miR-143-3p 或 miR-218）、参与转录调控或激酶活性的 mRNA（如 BDP1 或 ZEB2）、参与破骨细胞分化的蛋白质（如 RANK 或 RANKL）、非胶原基质蛋白（如骨钙素）和成骨蛋白（如骨形态发生蛋白或 BMP），在骨重朔细胞之间相互作用[31]。

3.1 成骨细胞和间充质干细胞与周围细胞之间的联系

在骨重建过程中，成骨细胞之间相互联系 EV 起到重要的作用。含有 mir-143-3p 的成骨细胞生成的细胞外囊泡能够通过抑制调节成骨细胞 Runt 相关转录因子活性，来抑制成骨细胞分化，使骨形成减少[32]。研究发现骨细胞与成骨细胞两者的联系也可通过 EV 进行调节，报道经过肌肉生长抑制素处理的骨细胞可下调 Wnt 信号通路，使成骨细胞分化减少，这与骨细胞产生靶向成骨细胞前体的外泌体有关[33]。EV 也隐藏在间充质干细胞与成骨细胞的通讯中。成骨细胞释放外泌体可调控 Wnt 信号通路激活触发 BMSC 分化为成骨细胞[34]。但也有研究发现不同的结果，从 OP 患者体内获得的成骨细胞衍生的 EV 改变细胞代谢并对 BMSC 的成骨细胞分化产生了负面影响[35]。

间充质干细胞之间的通讯也由 EV 所调节。研究证实含有 mir-22-3p 的 BMSC 衍生的 EV 通过灭活 MYC/PI3K/AKT 信号通路来增强 MSC 的成骨分化，增加骨形成[36]。也有研究发现在成骨细胞分化过程中，中晚期 MSC 获得 EV 后也可促进 BMSC 的成骨细胞分化，促进骨形成[37]。据报道，成骨间充质干细胞分泌的外泌体在体内外均可诱导其他间充质干细胞的成骨分化，由此推断，MSC 来源的细胞外囊泡具有有效调节未分化 MSCs 对成骨细胞分化的能力[38]。此外，间充质干细胞还能够分泌调节免疫细胞行为的 EV。

3.2 细胞外囊泡对成骨细胞和破骨细胞活性的影响

在骨重塑中成骨细胞和破骨细胞起着至关重要的作用，它们可与纳米颗粒相结合对骨量平衡状态进行调节[30]。下面表 1 将对多种细胞分泌的 EV 对破骨细胞分化和活性及对骨骼状态的影响进行文献汇总。

表 1 多种细胞分泌的 EV 对破骨细胞和成骨细胞分化和活性的影响
Table 1 Effects of EV secreted by multiple cells on osteoclast and osteoblast differentiation and activity

细胞	功能	生物活性因子	对骨骼对的影响	文献
淫羊藿处理的间充质干细胞	促进成骨分化	mir-27-5p	改善骨量和微观结构	[39]
成骨细胞	促进破骨细胞分化	CircRNA-0008542	促进骨吸收	[40]
成骨细胞 / 破骨细胞 / 前列腺癌细胞	促进破骨细胞分化	mir-92a-1-5p	促进骨吸收较少骨形成	[41]
骨肉瘤细胞	促进破骨细胞分化	mir-19a-3p	骨质破坏骨质减少	[28]
成骨细胞	抑制破骨细胞分化	mir-125-b	抑制骨吸收	[42]
M2 样巨噬细胞	抑制破骨细胞分化	IL-10mRNA 基因	骨吸收减弱	[43]
间充质干细胞	抑制破骨细胞生成	mRNA-27a	改善骨密度 / 骨结构	[44]

根据相关研究报道，用淫羊藿（一种已知可改善骨重塑的传统中药）等化合物对细胞（如间充质干细胞）进行预处理，可产生具有治疗特性的外泌体。通过这种方式，在 12 周内以 100 ng/mL 的剂量静脉内注射从淫羊藿处理的含有 miR-27a-5p 的 MSC 中提取的外泌体，通过促进成骨分化，改善了卵巢切除术 OP 大鼠模型中的骨量和微观结构[39]。成骨细胞分泌的 EV 可有效调节破骨细胞活性。如含有 mir-125-b 的成骨细胞基质囊泡在体外抑制破骨细胞的形成，小鼠被这些基质囊泡处理后可减少破骨细胞生成[42]。同样，含有 mir-503-3p 的外泌体通过下调肝素酶基因的表达在体外阻碍破骨细胞分化[45]。但也有研究发现含有 RANKL 的成骨细胞衍生的 EV 具有促破骨细胞作用[46]。同样，运输环状 RNA 的外泌体通过促进 RANK 基因表达 circRNA-0008542 增强破骨细胞分化，促进体内骨吸收增加[40]。也有报道称成骨细胞可以对自己的行为进行调节，在分化过程中，每周静脉内给药成骨细胞的 3mgEV/kg 四周后，在 OVX 骨质疏松小鼠模型中通过促进成骨细胞分化，具有靶向潜力防治 OP[37]。

另外，内皮细胞也可影响破骨细胞和成骨细胞的分化。从骨髓来源的内皮祖细胞获得的 EV 已被发现有助于通过抑制铁蛋白途径来减少皮质激素诱导的成骨细胞损伤，从而缓解类固醇诱导的小鼠骨质疏松症[47]。在 1 个月内每周静脉注射 1 次 50 μg EV，导致股骨坏死

组织的形成减少，同时改善小梁厚度和连通性[47]。众所周知，破骨细胞可以调节自己的行为，因为从破骨细胞中分离出含有 RANK 的外泌体 EV，并以 5×10 的剂量给药已发现第 1、4 和 6 天的 EVs/mL 在体外阻碍破骨细胞生成 2D3 处理过的骨髓[48]。另一方面，间充质干细胞也可以调节破骨细胞活性。此外，据报道，源自癌细胞的 EV 在骨吸收中发挥作用。例如，已发现含有 microRNA miR-19a-3p 或 miR-148a 和 miR-21-5p 的骨肉瘤细胞衍生 EV 在体外增强破骨细胞生成和骨吸收，分别以 15 μg/mL 的剂量给予 Raw264.7 细胞 4 d，以及以 25 μg/mL 的剂量给予 6 d[28]。此外，负载 miR-19a-3p 的 EV 的较高存在可能是在骨肉瘤小鼠模型中观察到的骨破坏和骨质减少的原因[28]。因此，从各种细胞类型和来源获得的 EV 构成了一种很有前途的工具，通过有效调节破骨细胞和成骨细胞的功能来改善骨相关疾病（如 OP）的管理。但在近期的研究中，EV 的临床转化一直受到与其分离和纯化相关的问题的阻碍。此外，考虑到它们的异质组成和能够触发的各种作用，一些作者声称，在 OP 中临床使用 EV 之前需要进一步研究[49]。

4 小结

本文从文献中收集到的几种纳米颗粒已被筛选用于 OP 防治，与传统的 OP 疗法类似，它们主要集中在抑制骨吸收或促进骨形成上。为此，纳米粒子主要旨在显示其对破骨细胞或成骨细胞的治疗效果。因此，用天然或合成纳米颗粒靶向破骨细胞被认为是控制破骨细胞行为的替代方法，并可用于防治 OP。纳米颗粒主要通过加载抗骨吸收分子或包括用于破骨细胞基因调控的分子来发挥其治疗作用，且未显示常规抗骨吸收药物观察到的不良影响。因此，控制破骨细胞确实有助于控制骨吸收和 OP 骨质量下降。此外，天然纳米颗粒的使用在骨重塑中具有巨大的潜力，并且对 OP 防治具有极好的实用性。但对于该领域的研究仍处于初始阶段，但 EV 在骨稳态中表现出关键的作用。因此，未来应进一步对纳米颗粒的使用及如何防治 OP 进行深入研究，以期为 OP 的防治提供新的治疗方式。

作者贡献：马斌祥进行文章的构思与设计，撰写论文；邓强、张彦军、彭冉东、姚鹏程、常斌进行文章的可行性分析，论文的修订；彭冉东、姚鹏程、常斌进行文献/资料收集及整理；马斌祥、邓强负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] VIDAL M，THIBODAUX R J，NEIRA L F V，et al. Osteoporosis：a clinical and pharmacological update [J]. Clin Rheumatol，2019，38（2）：385-395. DOI：10.1007/s10067-018-4370-1.

[2] KHAJURIA D K，RAZDAN R，MAHAPATRA D R. Drugs for the management of osteoporosis：a review [J]. Rev Bras Reumatol，2011，51（4）：365-371，379-382.

[3] RACHNER T D，KHOSLA S，HOFBAUER L C. Osteoporosis：now and the future [J]. Lancet，2011，377（9773）：1276-1287. DOI：10.1016/S0140-6736(10)62349-5.

[4] RUSSELL R G. Bisphosphonates：the first 40 years [J]. Bone，2011，49（1）：2-19. DOI：10.1016/j.bone.2011.04.022.

[5] IÑIGUEZ-ARIZA N M，CLARKE B L. Bone biology，signaling pathways，and therapeutic targets for osteoporosis [J]. Maturitas，2015，82（2）：245-255. DOI：10.1016/j.maturitas.2015.07.003.

[6] CHEN J S，SAMBROOK P N. Antiresorptive therapies for osteoporosis：a clinical overview [J]. Nat Rev Endocrinol，2011，8（2）：81-91. DOI：10.1038/nrendo.2011.146.

[7] KHOSLA S，HOFBAUER L C. Osteoporosis treatment：recent developments and ongoing challenges [J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2017，5（11）：898-907. DOI：10.1016/S2213-8587(17)30188-2.

[8] ZENG Y Z，HOQUE J，VARGHESE S. Biomaterial-assisted local and systemic delivery of bioactive agents for bone repair [J]. Acta Biomater，2019，93：152-168. DOI：10.1016/j.actbio.2019.01.060.

[9] YU P，LIU Y P，XIE J，et al. Spatiotemporally controlled calcitonin delivery：long-term and targeted therapy of skeletal diseases [J]. J Control Release，2021，338：486-504. DOI：10.1016/j.jconrel.2021.08.056.

[10] XUE L L，GONG N Q，SHEPHERD S J，et al. Rational design of bisphosphonate lipid-like materials for mRNA delivery to the bone microenvironment [J]. J Am Chem Soc，2022，144（22）：9926-9937. DOI：10.1021/jacs.2c02706.

[11] ZHOU Y，DENG Y K，LIU Z M，et al. Cytokine-scavenging nanodecoys reconstruct osteoclast/osteoblast balance toward the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Sci Adv，2021，7(48)：eabl6432. DOI：10.1126/sciadv.abl6432.

[12] WANG W，XIONG Y Z，ZHAO R L，et al. A novel hierarchical biofunctionalized 3D-printed porous Ti6Al4V scaffold with enhanced osteoporotic osseointegration through osteoimmunomodulation [J]. J Nanobiotechnology，2022，20（1）：68. DOI：10.1186/s12951-022-01277-0.

[13] YAO S S，LIN X F，XU Y F，et al. Osteoporotic bone recovery by a highly bone-inductive calcium phosphate polymer-induced liquid-precursor [J]. Adv Sci，2019，6（19）：1900683. DOI：10.1002/advs.201900683.

[14] KIM H D，JANG H L，AHN H Y，et al. Biomimetic whitlockite inorganic nanoparticles-mediated in situ remodeling and rapid bone regeneration [J]. Biomaterials，2017，112：31-43. DOI：10.1016/j.biomaterials.2016.10.009.

[15] HIGINO T，FRANÇA R. Drug-delivery nanoparticles for bone-tissue and dental applications [J]. Biomed Phys Eng Express，2022，8（4）. DOI：10.1088/2057-1976/ac682c.

[16] SAWAMOTO K，ÁLVAREZ J V，HERREÑO A M，et al. Bone-specific drug delivery for osteoporosis and rare skeletal disorders [J]. Curr Osteoporos Rep，2020，18（5）：515-525.

DOI：10.1007/s11914-020-00620-4.

[17] IGNJATOVIĆ N，AJDUKOVIĆ Z，SAVIĆ V，et al. Nanoparticles of cobalt-substituted hydroxyapatite in regeneration of mandibular osteoporotic bones [J]. J Mater Sci Mater Med，2013，24（2）：343-354. DOI：10.1007/s10856-012-4793-1.

[18] BARRY M，PEARCE H，CROSS L，et al. Advances in nanotechnology for the treatment of osteoporosis [J]. Curr Osteoporos Rep，2016，14（3）：87-94. DOI：10.1007/s11914-016-0306-3.

[19] DELGADO-CALLE J，SATO A Y，BELLIDO T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone [J]. Bone，2017，96：29-37. DOI：10.1016/j.bone.2016.10.007.

[20] MORA-RAIMUNDO P，MANZANO M，VALLET - REGÍ M. Nanoparticles for the treatment of osteoporosis [J]. AIMS Bioengineering，2017，4（2）：259-274.

[21] DENG L L，WANG Y P，PENG Y，et al. Osteoblast-derived microvesicles：a novel mechanism for communication between osteoblasts and osteoclasts [J]. Bone，2015，79：37-42. DOI：10.1016/j.bone.2015.05.022.

[22] GARCÍA-GARCÍA P，REYES R，GARCÍA-SÁNCHEZ D，et al. Nanoparticle-mediated selective Sfrp-1 silencing enhances bone density in osteoporotic mice [J]. J Nanobiotechnology，2022，20（1）：462.

[23] SUL O J，KIM J C，KYUNG T W，et al. Gold nanoparticles inhibited the receptor activator of nuclear factor-κb ligand（RANKL）-induced osteoclast formation by acting as an antioxidant [J]. Biosci Biotechnol Biochem，2010，74（11）：2209-2213. DOI：10.1271/bbb.100375.

[24] HEO D N，KO W K，MOON H J，et al. Inhibition of osteoclast differentiation by gold nanoparticles functionalized with cyclodextrin curcumin complexes [J]. ACS Nano，2014，8（12）：12049-62.

[25] LEE D，HEO D N，KIM H J，et al. Inhibition of osteoclast differentiation and bone resorption by bisphosphonate-conjugated gold nanoparticles [J]. Sci Rep，2016，6：27336. DOI：10.1038/srep27336.

[26] CHEN K，GENG H，LIANG W，et al. Modulated podosome patterning in osteoclasts by fullerenol nanoparticles disturbs the bone resorption for osteoporosis treatment[J]. Nanoscale，2020，12(17)：9359-9365. DOI：10.1039/d0nr01625j.

[27] JEYARAM A，JAY S M. Preservation and storage stability of extracellular vesicles for therapeutic applications [J]. AAPS J，2017，20（1）：1. DOI：10.1208/s12248-017-0160-y.

[28] LUO T T，ZHOU X C，JIANG E H，et al. Osteosarcoma cell-derived small extracellular vesicles enhance osteoclastogenesis and bone resorption through transferring microRNA-19a-3p [J]. Front Oncol，2021，11：618662. DOI：10.3389/fonc.2021.618662.

[29] GURUNATHAN S，KANG M H，KIM J H. A comprehensive review on factors influences biogenesis，functions，therapeutic and clinical implications of exosomes [J]. Int J Nanomedicine，2021，16：1281-1312. DOI：10.2147/IJN.S291956.

[30] HE Y Y，WUERTZ-KOZAK K，KUEHL L K，et al. Extracellular vesicles：potential mediators of psychosocial stress contribution to osteoporosis? [J]. Int J Mol Sci，2021，22（11）：5846. DOI：10.3390/ijms22115846.

[31] ZHANG L，WANG Q H，SU H，et al. Exosomes from adipose tissues derived mesenchymal stem cells overexpressing microRNA-146a alleviate diabetic osteoporosis in rats [J]. Cell Mol Bioeng，2021，15（1）：87-97. DOI：10.1007/s12195-021-00699-4.

[32] MANIGRASSO J，CHILLÓN I，GENNA V，et al. Author Correction：Visualizing Group II intron dynamics between the first and second steps of splicing [J]. Nat Commun，2022，13（1）：1. DOI：10.1038/s41467-021-27699-2.

[33] QIN Y W，PENG Y Z，ZHAO W，et al. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218：a novel mechanism in muscle-bone communication [J]. J Biol Chem，2017，292（26）：11021-11033. DOI：10.1074/jbc.M116.770941.

[34] CUI Y Z，LUAN J，LI H Y，et al. Exosomes derived from mineralizing osteoblasts promote ST2 cell osteogenic differentiation by alteration of microRNA expression [J]. FEBS Lett，2016，590（1）：185-192. DOI：10.1002/1873-3468.12024.

[35] NIEDERMAIR T，LUKAS C，LI S S，et al. Influence of extracellular vesicles isolated from osteoblasts of patients with cox-arthrosis and/or osteoporosis on metabolism and osteogenic differentiation of BMSCs [J]. Front Bioeng Biotechnol，2020，8：615520. DOI：10.3389/fbioe.2020.615520.

[36] SEOK J，JUNG H S，PARK S，et al. Alteration of fatty acid oxidation by increased CPT1A on replicative senescence of placenta-derived mesenchymal stem cells [J]. Stem Cell Res Ther，2020，11（1）：1. DOI：10.1186/s13287-019-1471-y.

[37] WEI Y，TANG C Z，ZHANG J L，et al. Extracellular vesicles derived from the mid-to-late stage of osteoblast differentiation markedly enhance osteogenesis in vitro and in vivo [J]. Biochem Biophys Res Commun，2019，514（1）：252-258. DOI：10.1016/j.bbrc.2019.04.029.

[38] NARAYANAN K，KUMAR S，PADMANABHAN P，et al. Lineage-specific exosomes could override extracellular matrix mediated human mesenchymal stem cell differentiation [J]. Biomaterials，2018，182：312-322. DOI：10.1016/j.biomaterials.2018.08.027.

[39] LI X Y，CHEN R M，LI Y C，et al. MiR-27a-5p-abundant small extracellular vesicles derived from Epimedium-preconditioned bone mesenchymal stem cells stimulate osteogenesis by targeting Atg4B-mediated autophagy [J]. Front Cell Dev Biol，2021，9：642646. DOI：10.3389/fcell.2021.642646.

[40] XIE H B，MA K F，ZHANG K N，et al. Cell-cycle arrest and senescence in TP53-wild type renal carcinoma by enhancer RNA-P53-bound enhancer regions 2（p53BER2）in a p53-dependent pathway [J]. Cell Death Dis，2021，12（1）：1. DOI：10.1038/s41419-020-03229-8.

[41] YU L J，SUI B D，FAN W X，et al. Exosomes derived from osteogenic tumor activate osteoclast differentiation and concurrently inhibit osteogenesis by transferring COL1A1-targeting miRNA-92a-1-5p [J]. J Extracell Vesicles，2021，10（3）：e12056. DOI：10.1002/jev2.12056.



[42] MING L, YUAN L Y, YI L, et al. Whole-genome sequencing of 128 camels across Asia reveals origin and migration of domestic Bactrian camels [J]. Commun Biol, 2020, 3 (1): 1. DOI: 10.1038/s42003-019-0734-6.

[43] MA X F, LEE C, ZHANG T, et al. Correction to: image-guided selection of Gd@C-dots as sensitizers to improve radiotherapy of non-small cell lung cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 1. DOI: 10.1186/s12951-021-01184-w.

[44] WANG Y, ZHOU X Q, WANG D L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles inhibit osteoporosis via microRNA-27a-induced inhibition of DKK2-mediated Wnt/β-catenin pathway [J]. Inflammation, 2022, 45 (2): 780-799. DOI: 10.1007/s10753-021-01583-z.

[45] WANG Q, SHEN X F, CHEN Y, et al. Osteoblasts-derived exosomes regulate osteoclast differentiation through miR-503-3p/Hpse axis [J]. Acta Histochem, 2021, 123 (7): 151790. DOI: 10.1016/j.acthis.2021.151790.

[46] CAPPARIELLO A, LOFTUS A, MURACA M, et al. Osteoblast-derived extracellular vesicles are biological tools for the delivery of active molecules to bone [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (3): 517-533. DOI: 10.1002/jbmr.3332.

[47] SANTOS A G, DA ROCHA G O, DE ANDRADE J B. Occurrence of the potent mutagens 2- nitrobenzanthrone and 3-nitrobenzanthrone in fine airborne particles [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 1. DOI: 10.1038/s41598-018-37186-2.

[48] HUYNH N, VONMOSS L, SMITH D, et al. Characterization of regulatory extracellular vesicles from osteoclasts [J]. J Dent Res, 2016, 95 (6): 673-679. DOI: 10.1177/0022034516633189.

[49] MALEKI DANA P, SADOUGHI F, ASEMI Z, et al. The role of polyphenols in overcoming cancer drug resistance: a comprehensive review [J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27 (1): 1. DOI: 10.1186/s11658-021-00301-9.

（收稿日期：2023-11-16；修回日期：2024-02-20）

（本文编辑：贾萌萌）